T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

SİMMENTAL IRKI DÜVELERDE PUBERTASIN ANTİ-MÜLLERİAN HORMON ile İLİŞKİSİ

ALİ TEKÇE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. ÖMER KORKMAZ

ŞANLIURFA
2020

T. C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Veteriner Hekim Ali TEKÇE'nin hazırladığı **"Simmental Irkı Düvelerde Pubertasın Anti-Müllerian Hormon ile İlişkisi"** başlıklı çalışması **03/09/2020** tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Veteriner **Doğum ve Jinekoloji** Anabilim Dalında ***Yüksek Lisans Tezi*** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Doçent. Dr. Ömer KORKMAZ
Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE
Doç. Dr. Birten EMRE
Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ÜYE
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Mert POLAT
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../20... tarih ve .....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Fuat DİLMEÇ

Enstitü Müdürü

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

SİMMENTAL IRKI DÜVELERDE PUBERTASIN ANTİ-MÜLLERİAN HORMON ile İLİŞKİSİ

ALİ TEKÇE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. ÖMER KORKMAZ

ŞANLIURFA
2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... I

İÇİNDEKİLER..... II

TABLOLAR DİZİNİ..... III

SİMGELER VE KISALTMALAR..... IV

ÖZET..... V

Abstract..... V I

1.GİRİŞ..... 1

2.GENEL BİLGİLER..... 2

2.1.Sığırlarda Pubertas..... 2

2.2. Sığırlarda Pubertası Başlatan Hormonel Faktörler..... 3

2.2.1. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon..... 6

2.2.2 GnRH Salınımın Uyaran Nörotransmitterler..... 7

2.2.3. GnRH Salınımını Baskılayan Nörotransmiterler..... 8

2.3 Sığırların Pubertasında Anti-Müllerian Hormonun Rolü 10

3. GEREÇ ve YÖNTEM..... 15

3.1 Hayvan Materyalleri..... 15

3.2 Çalışma Düzeni ve Grupların Oluşturulması..... 15

3.3 İstatistiksel Analiz..... 16

4.BULGULAR..... 17

5.TARTIŞMA..... 23

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... 27

7. KAYNAKLAR..... 28

8. EKLER..... 40

Ek-1 Etik Kurul Onayı..... 41

Ek-2 Tez Çalışma Orijinallik Rapor..... 43

Ek-3 İntihal Raporu..... 44

TEŞEKKÜR

Sunulan yüksek lisans tezin oluşum sürecinde yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji AD. Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Abuzer ZONTURLU ve Doç. Dr. Birten EMRE hocalarıma minnetlerimi sunmayı borç bilirim. Ayrıca ilk günden beri sürekli başarılı olmam için üstün uğraşlar veren tez danışmanım Doç. Dr. Ömer KORKMAZ hocama emekleri için çok teşekkür ederim. Hayatımın şekillenmesinde ve beni eğitim serüvenine tekrardan kazandıran canım eşim Emine TEKÇE ve biricik oğlum Onur Berken TEKÇE' ye sevgilerimi sunar ve bana karşı olan sonsuz emekleri için çok çok teşekkür ederim.

Veteriner Hekim Ali TEKÇE

TABLOLAR DİZİNİ

TABLO ADI	SAYFA
Tablo 2.1. GnRH salınımını uyaran ve baskılayan nörotransmitter ve nöromodülatörler	7
Tablo 4.2. 6 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, Vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerleri	17
Tablo 4.3. 7 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, Vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerler	18
Tablo 4.4. 8 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, Vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerleri	18
Tablo 4.5. 9 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, Vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerleri	19
Tablo 4.6. 10 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, Vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerleri	20
Tablo 4.7. 11 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, Vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerleri	20
Tablo 4.8. 12 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, Vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerleri	21
Tablo 4.9. Simmental düvelerde östrüs öncesi, östrus ve östrüs sonrası cidago yüksekliği, göğüs çapı, vücud kondisyon skoru, kilo ve AMH değerleri.	22
Tablo 4.10. Simmental düvelerde AMH'ın cidago yüksekliği, göğüs çapı, vücud kondisyon skoru ve kilo ile korelasyonu.	23

SİMGELER ve KISALTMALAR

AR	Androjen Reseptörler
ARC	Arcuate
AVPV	Anteroventral Periventricular
BUN	Kan Üre Nitrojen
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CIDR	Kontrollü İntravaginal İlaç Salınımı
CL	Korpus Luteum
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
Cu	Bakır
E	Östrojen
EEÖ	Erken Embriyonik Ölüm
EPF	Erken Gebelik Faktörü
ERa	Neuronal Estrogen Receptor A
ERK	Ekstraselüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz
ERKO	Estrogen Receptor Null Mice
FA	Florasetat
FSH	Follikül Stumile Edici Hormon
GALP	Galanin Benzeri Peptid
GAMA	Gama-Aminobütirik Asit
GIS	Gastro-İntestinal Sistem
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GPR54	Kisspeptinlerin Nöron Hücresi Üzerinde Etkisini Gösterdiği Reseptörleri
HCG	Human Chorionic Gonadotrapin
HCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
IFN-τ	İnterferon tau
IGF-1	Insulin Growht Factor
IL	İnterlökinler

IU	İnternasyonel Ünite
İNDO	İndometasin
K	Potasyum
LH	Luteotropik Hormon
MAP	Mitogen Activated Protein
Mg	Mangan
N	Azot
NO	Nitrik Oksit
NPY	Nöropeptid Y
NSAID	Non-Steroidal Anti-İnflamatuar
O-R	Opioid Reseptörler
PAG	Gebelikle İlişkili Glikoprotein
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin F 2 alfa
PMSG	Gebe Kısrak Serum Gonadotropin
POMC	Proopiomelanocortin
PRID	Progesteron Salan İntravaginal Gereç
PSP	Gebelik Spesifik Proteinler
PVP	Preoptik Periventriküler
SDF-1	Stromal Kaynaklı Büyüme Faktörü
T	Testosteron
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
VIP	Vazoaktif İntestinal Polipeptid
VKS	Vücut Kondisyon Sayısı
Zn	Çinko
ZP	Zona Pellu

ÖZET

SİMMENTAL IRKI DÜVELERDE PUBERTASIN ANTİ-MÜLLERİAN HORMON ile İLİŞKİSİ

Ali TEKÇE

Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Sunulan tez çalışmasında, Simmental ırkı düvelerde altı aylık yaştan pubertasa kadar serum Anti-müllerian hormon (AMH) seviyesini ölçmek ve ölçülen AMH değeri ile düvelerin gelişim ve pubertas ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu amaçla rastgele örnekleme yoluyla seçilen düveler (n=10), altı aylık yaştan itibaren her ay incelenmeye alınmıştır. Grup 1, 6 aylık 10 adet, Simmental ırkı düvelerden oluşmuştur. Daha sonra bu düveler 7 aylık yaşa ulaştıklarında Grup 2, 8 aylık Grup 3, 9 aylık Grup 4, 10 aylık Grup 5, 11 aylık Grup 6 ve 12 aylık olduklarında Grup 7 olarak gruplandırılmıştır. Düvelerin olası pubertasa girdikleri 6 aylık yaştan 12 aylık olana kadar her ay düzenli olarak canlı ağırlık artışları, toraks çevresi, cidago yüksekliği ölçülerek kaydedilmiştir. Aynı zamanda grupları oluşturan bu aylarda ölçümlerin yapıldığı gün vena jugularislerinden AMH ölçümü için antikoagulantsız ve heparinli tüplere kan örneği alınmıştır. Çalışmada, 10 adet simmental ırkı düvelerin 6. ayda hiçbirinin östrüs göstermediği tespit edilmiştir. Çalışma süresince 7. ayda 2, 8. ayda 2, 9. ayda 1, 10. ayda 2, 11. ayda 3 ünün östrüs semptompları gösterdiği kaydedilmiştir. Düveler 12 aylık yaşa ulaştıklarında hepsinin östrüs gösterdiği gözlenmiştir. AMH değeri hariç tüm veriler için östrüs girdiği ayın önceki ve sonraki aylarda farkın istatistiki açıdan anlamlı olduğu ($P<0,01$) hesap edilmiştir. Sonuç olarak, AMH'ın pubertastan önce düştüğü ve daha sonra sabit değere yakın olduğu görülmüştür. Pubertas ile AMH arasında herhangi bir korelasyon saptanamadığı ve bunun için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu ve östrüs gösterdiği ay, östtrüs den önceki ve sonraki aylarda cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücud kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ile pubertas arasında da bir ilişki olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelime: Anti-Müllerian Hormon, Pubertas, Düve, Simmental

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN PUBERTAS AND ANTI-MÜLLERIAN HORMON IN SIMMENTAL HEIFERS

Ali TEKÇE

Department of Veterinary Obstetrics and Gynecology, Master Thesis

In the presented thesis study, it was aimed to measure the serum anti-mullerian hormone (AMH) level from six months of age to pubertas in Simmental bred heifers and to reveal the relationship between heifers development and pubertas with the measured AMH value. For this purpose, heifers (n = 10) selected randomyl sampling are examined every month from the age of six months. Group 1 consisted of 10, 6-month-old Simmental race heifers. These heifers were then grouped as Group 2 when they reached the age of 7 months, Group 3 when they were 8 months old, Group 4 when they were 9 months old, Group 5 when they were 10 months old, Group 6 when they were 11 months old, and Group 7 when they were 12 months old. The heights of the heifers into the puberty were recorded by measuring the body weight, heart-girth circumference and hip height regularly every month from 6 months to 12 months of age. At the same time, blood samples were taken from vena jugularis and heparinized tubes from the vena jugularis on the day of measurements in these months that constitute the groups. In the study, it was found that 10 simmental bred heifers did not show any estrus at the 6th month. It was noted that during the study period, 2 of them were at the 7th month, 2 at the 8th month, 1 at the 9th month, 2 at the 10th month, and 3 of the 11th months showed signs of oestrus. When heifers reached the age of 12 months, all of them were observed to show estrus. For all data except AMH value, it was calculated that the difference was statistically significant ($P < 0.01$) in the previous and subsequent months of the month in which the estrus entered. As a result, it was observed that AMH dropped before the pubertas and was then close to the constant value. There is no correlation between pubertas and AMH, and more detailed studies are needed for this, and the month it shows estrus, hip height, heart-girth circumference, body condition score, body weight and pubertas in the months before and after oestrus. There was also a relationship between

Keywords: Anti-Müllerian Hormone, Puberty, Simmental one, Puberty, Simmental, Heifer.

1. GİRİŞ

Son yıllarda dünya genelinde nüfus artışı ve değişen beslenme alışkınlıkları ile paralel hayvansal gıdalara talebi arttırmıştır. Ruminantlar, et ve süte doğru artan bu ihtiyaç ve yönelimi karşılama potansiyeli en yüksek tür olarak başı çekmektedir. Bu sebeple tüm dünyada büyükbaş çiftlik hayvanları, hayvancılık sektöründe en çok yetiştirilen tür olmuştur. Hayvancılıkta en yaygın tür olan süt ve besi sığırcılığı işletmelerinde, sığır eti ve inek sütüne oluşan talep sonucunda modernisazyona gidilmek zorunlu hale gelmiştir. Hayvancılık işletmelerinde dünyadaki genel değişim rüzgârıyla ülkemizde de geleneksel aile tipi işletmeler daha kapsamlı ve modern süt ve besi sığırcılığı işletmelere dönüşmüşlerdir.

Modern süt sığırcılığı işletmeleri, biteviye üretim yapan karmaşık bir fabrika gibi düşünülmelidir. Bu işletmeler, çok aşamalı ve birbiriyle bağlantılı, üretim sürecinde son derece hassas ve hata kabul etmez bir şekilde işleyiş sergilemektedir. Biyogüvenlik, karantina, alınacak hayvanların seçimi, seleksiyon işlemleri, aşılama, sürü iradesi, sağım prosedörü, beslenme, rasyon, barınma koşulları, hayvan gönenci gibi sayamayacağımız kadar çok ve hata kabul etmeyen prosedörü olan bu işletmelerde ürün ise verimdir (döl ve süt verimi). Ürün odaklı bu sektörde en yoğun iş, reprodüksiyondan sorumlu Veteriner Hekimlere düşmektedir.

Reprodüktif sürü yönetimi bu sektörün üretimdeki temeli ve anahtarıdır. Bu kapsamda, östrüs takibi, östrüs ve ovulasyon senkronizasyonları erken gebelik teşhisi, doğum öncesi ve sonrası dönemi kapsayan geçiş dönemi, üzerinde dikkatle durulan konulardır. Bilimin de katkısıyla, hayvancılık sektöründe üretim açısından birçok kavram standardize edilmiştir. Tüm bu çabalara rağmen, özellikle artan süt verimi ile paralel her geçen yıl fertilite parametrelerini yakalamak daha da güçleşmektedir ve doğum sonrası gönüllü bekleme süresi ile doğum gebe kalma aralığı giderek daha da açılmaktadır.

Pubertas, erkek ve dişi yavrularda, cinsiyet bezleri ve organlarının işlev görmeye başladıkları dönemdir. Düvelerde pubertas ise üreme yeteneğinin elde edilmesi olarak tarif edilebilir. Reprodüktif olarak düvelerde puberta zamanı ovulasyon ve bunu izleyen normal aralıklı şekillenen östrüsün ilk görüldüğü yaştır. Düvelerde pubertasın henüz tanımı bile net olarak yapılmayacak kadar üzerinde az

durulmuş ve önemine göre çok az bilimsel çalışmanın olduğu bir kavramdır. Örneğin; Pubertas, seksüel olgunluk gibi tanımlansa da kesinlikle seksüel olgunluk demek değildir. Çünkü seksüel olgunluk daha önce başlar ve ovulasyonlu ilk kızgınlığı takip eden dönemde seksüel olgunluk artar ve gebe kalma yeteneği de buna paralel gelişir. Seksüel olgunluk pubertası da kapsayan başka bir kavramdır.

Süt ve besi sığırı işletmelerinde pubertas karlılık açısından çok önem ifade eden bir zaman dilimidir. Pubertasda gecikme döl ve süt verimi olarak kayba yol açacaktır. Bu kayıpları engellemek amacıyla hayvanlarda erken zamanda yapılabilecek döl verim tahminleri veya değerleri ile verim kayıplarının önüne geçilebilir. Son yıllarda yapılan Anti-müllerian hormon çalışma sonuçları, bu hormonun pubertas ile olabilecek bir bağ veya ilişkisi bizlere ileriye yönelik döl verim tahminleri yapmamızda yardımcı olup olmayacağı merakı uyandırmıştır. Pubertas başlangıcı reprodüktif sınırlar içinde ne kadar erken olursa o kadar fertilite oranında yükselme sağlanabilinir. Çağımızda gittikçe ilerleyen infertilite ile mücadelede en etkili yöntem damızlık değeri yüksek verimli ırklar ile çalışmak ve bu verimli hayvanları oldukça iyi değerlerde tespit etmekten geçmekte AHM ise bu anlamda kullanılabilecek en önemli bir yardımcı olacağına inanılmaktadır. Bu çalışmada AMH ile pubertas süreci arasındaki ilişki dolayısıyla döl verim parametrelerinin erken süreçte bulunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sığırlarda Pubertas

Sığırlarda, genital sistem organlarının gelişmeye başlayarak dişi eşey hücrelerinin oluşmaya başladığı, ilk ovule olabilen fertil östrus siklusu ile sonuçlanan zaman periyoduna ''Pubertas'' denir (1). Daha açık bir ifade ile pubertas, üreme yeterliliğinin kazanılmasıdır. Düvelerde pubertas ilk östrusun görüldüğü zaman aralığı, ilk ovulasyon sürecinin başladığı zaman periyodu veya gebelik ile buna bağlı olarak sağlıklı bir şekilde ilk doğum olayının olduğu süreç şeklinde adlandırılabilmektedir. Puberta aslında cinsel olgunluk anlamı taşımamaktadır. Pubertas sürecinden sonra seksüel olgunluk gelişmesine devam ederek düvelerin fertil ovulasyon geçirip gebe kalma oranlarının da artmasını

sağlar. Düvelerin takip eden östrus sikluslarına göre gebelik oranları; ilk östrus siklusunda %57, ikinci siklusta %78 'lere kadar ulaşır (2). Bu değerler pubertasın cinsel olgunlaşma olmayıp aksine seksüel siklus başlangıcı olduğu ve ilerleyen olgularda fertil ovulasyonların sayılarında da artış sağladığının kanıtıdır. Tüm bu bilgiler ışığında ilk ovulasyonun görüldüğü östrus siklusuna ''Pubertal Siklus'' ya da ''Pubertas'' denir (3).

2.2. Sığırlarda Pubertası Başlatan Hormonel Faktörler

Cinsel açıdan olgunluk kazanma, Hipotalamus-hipofiz-ovaryum (HHO) üçlüsünün aktivasyonu ile başlayan ve bir sıra metabolik ve hormonal süreçlerle devam eden nöro-endokrinal kontrol mekanizmasıdır. Hipotalamustan salgılanan GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) hipofiz bezinin adenohipofiz kısmından FSH (Folikül Stimüle Hormon) ve LH (Lüteinleştirci Hormon) hormonlarının salgılanmasını sağlar. Akabinde ise kan dolaşımı ile bu hormonların ovaryum korteksini etkileyip fertil özellikte bir oosit üretilmesi ile devam eder. Süreçin sonunda ise üretilen oosit hücresinin tuba uterina ve uterusa hareketi ve ovulasyon süreci ile bitmesi olgusudur. Bu mekanizmaların kusursuz bir şekilde işlemesi sonucunda prenatal evrede başlayan oogenezis süreci tamamlanmış olur (4, 5).

Doy ve Anderson (4), tarafından öngörüldüğü gibi "pubertaya ulaşma endokrinolojik modeli"son yıllarda kabul görmektedir. Önerilen model gereğince Pubertas öncesi dönem 4 şekilde incelenir.

1. İnfantil (Buzağılık): Doğumdan sonraki 2 aylık yaşa kadar

2. Gelişim Evresi: 2-6 aylar arası dönem

3. Durağan Evre: 6-10 aylık zaman periyodu yaşlar

4. Pubertas başlangıcı (Peripubertal) : >10 aylık zaman dilimleri

Pubertas olgusu Harris (6) tarafından ortaya konulan teori olan "Gonadostat Hipotezi" veya "Merkezi Engelleme Teorisi" ile şu şekilde açıklanır. Hipotalamus-Hipofiz-Ovaryum (HHO) ekseni doğumdan itibaren tamamen aktiftir. Ancak yeterli aktivasyon için her türün kendine özgü canlı ağırlığa ulaşması gereklidir. Asıl aktivasyon gücü türe özgü canlı ağırlığı ulaşmaktan geçmektedir. Diğer varsayım ise LH (Lüteinleştirici Hormon) salgılanmasının organizmadaki

steriodlerin negatif geri feed-back etkisinden arınarak pubertas için asıl etki oluşturma ihtimalidir. Ayrıca türe özgü farklılıklar da bulunmaktadır (5, 6).

Pubertanın başlangıcı için gonadal steroidler ile hipotalamo-hipofizer sistem hormonları arasındaki bağ pubertas başlangıcında etkilidir (6, 7, 8, 9).

Gonadostat teorisi Hohlweg ve ark. (10), tarafından ileri sürülmüş ve Grumbach ve ark. (11), tarafından kabul görmüştür. Gonadostat, Hipofiz-Hipotalamus-Ovaryum (HHO) üçlüsünün gonadal steroidlerine karşı feed-back hassasiyet seviyesini değiştirmesidir. Bu eşik değer, pubertas öncesi periyoda düşük seviyede tutulurken ilerleyen dönemlerde yükselmektedir. Ayrıca Hohlweg ve ark. (10), gonadal organları alınmış ratlara düşük miktarlarda cins steroid hormonları verdiklerinde hipofiz baskısının oluştuğunu görmüşlerdir. (10, 11, 12, 13, 14).

Gonadostat teorisine ek olarak 1980'lerde ''Endojen Kısıtlama Kavrama'' ortaya atılmıştır (11, 14). Burada Gonadal (eşeysel) teorisinden aykırı olarak gonadları alınmış bireylerde gonadal hormon sentezi olmamasına rağmen bireylerde prepubertal dönem değişikliklerin benzerlik göstermesidir. Bu teoride ise üreme hormonlarının feedback etkisi haricinde merkezi inhibitör sistemin GnRH salgılanmasını engellenmesidir. Asıl etki pubertası başlatan etkenin inhibitör sistemin etkisini yitirerek stimülatör sistemin aktifleşmesi ile gerçekleşir.

Bu teorilerin yanında ''Desenkroni Teorisi'' de mevcuttur. Burada anafikir prepubertal dönemde GnRH yetişkinlik dönemindeki ile benzer seviyededir. Ancak Hipotalamus-Hipofiz bezleri senkronize aktiflik gösterdiklerinden Gonadotropin sentezlenemez. Baskılayıcı sistem ve negatif feed-back prepubertal dönemde uyku evresindedir. Ana inhibitör sistemin zayıflaması veya bitmesi sonucu GnRH sentezi başlayarak puberta olgusunu başlatır (15).

Prepubertal evrede GnRH salınımının üreme sistemi hormonlarından hangi seviyede etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Örnek olarak prepubertal evrede ratlara verilen östradiolun inhibitör etkisi, hassasiyetteki düşüşte ilk preovulatör dalgadan sonra oluşur. Böylece bu olgu pubertasın şekillenmesinin de kontrol sistemi olmayıp bunun bir sonucudur. Bu etki sayesinde gonodostat hipotezin temel bazı noktaları tüm türlere uyarlanabilmektedir (11, 16).

Geçmişte pubertasın oluşması ve devamını sağlayan ovaryum hormonlarının pubertas öncesi periyodun bitişine doğru olduğu varsayılırdı. Bunun tersine, oosit sayı ve dinamiklerin fetal dönemde başladığı, primordiyal foliküllerin gebeliğin 74.günü, primer foliküllerin 91. günü, sekunder foliküllerin 120. günü, erken antral foliküllerin 150. günde oluştuğu bildirilmektedir (17). Ovaryumlarda başlangıçta bulunan primer veya primordiyal folikül sayısı ise buzağılarda 75-150 bin civarındadır. Bu sayı prepubertal evrede azalarak erginlerde 60 bin dolayına iner. Yaşın ilerlemesiyle sayı birkaç bin dolayına iner (18, 19).

Sığırlarda pubertasın hormonal kontrolü ise Östradiol, GnRH, FSH, LH ile Progesteron hormonlarının düzenli aktivasyonu ile sağlanır (17). Başlangıç aşaması buzağının iki haftalık yaşında H-H-O nun hormonal etkileşimleri ile başlar. Bu süreç fertil bir ovulasyon ile sonlanarak fötal evrede başlayan oogenezisin geri kalan kısmı tamamlanır. Pubertas öncesi östradiöl, hipotalamustaki arkuat çekirdeklerde bulunan Kiss-1 mRNA sentezini engelleyerek GnRH sentezini inhibasyonu ile hipofizden FSH ile LH'ın salgılanmasını durdurur. Böylece ovaryumlarda aktif foliküllerin meydana gelmesi ve beraberinde pubertasın başlaması engellenmiş olur (20, 21, 22, 23).

Hayvan türlerine göre uygun canlı ağırlık kazanıldığında östradiol hormonunun GnRH üzerindeki negatif etkisi yerini pozitif etkiye bırakarak Hipotalamustan salgılanan GnRH miktarında artışa neden olur. Östradiol beraberinde LH sentezi üzerinde de negatif etki oluşturur(9). Bu etki sayesinde Hipofizden salgılanan FSH miktarı artarak ovaryumda aktif bir dominant follikül oluşumunu sağlar. Gelişmesini sürdüren dominant folikül 12-13 mm erişkinliğe ulaşınca kandaki östradiol hormonu da artarak hipofizden LH salınımını sağlar (21, 24, 25, 26). Beraberinde östrus siklusu ile karakterize fertil ovulasyon oluşumuyla pubertas başlar. Prepubertal evrede oluşan her Dominant folikül ovulasyon ile sonuçlanmayarak aynı zamanda LH piki oluşturmakta ve pubertas için karakteristik olan LH dalgaları ortaya çıkmaktadır (25). Böylelikle kanda meydana gelen her östradiol artışı oluşacak sonraki sikluslar için reprodüktif olgunlaşmayı dolayısıyla pubertasın oluşmasını hızlandırmaktadır (25). Düvelerde 7-8. aylarda şekillenen infertil ovulasyonlar kısa süreli progesteron artışına yol açıp hayvanda reprodüktif organları geliştirme ve hayvanın gebeliğe hazırlanması için de katkı sağlayarak pubertasın oluşmasını da hızlandırır. Bu sayede hayvanların hem gebeliğe

hazırlanması hem de pubertas sürecinin hızlanıp tamamlanması da katkıda sağlanır (8).

2.2.1. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

Dekapeptid yapılı hipotalamus kaynaklı bir nöro-hormon olup beyinde bulunan belirli bölgelerde ki (Hipotalamustaki arkuat çekirdekler) nöronların kiss-1(1q32)geni ile aracılığıyla üretilen kiss-1mRNA ile aktive edilen hipotalamustaki GPR54 reseptörüne sahip nöronlardan sentezlenir (20, 27). Östrojen ile testosteron Prepubertal evrede Kiss-1 mRNA nın arkuat çekirdeklerdeki sentezi inhibe eder. Bu sayede prepubertal evrede GnRH salgılanması dolayısıyla östrus döngüsünün başlaması engellenir.

İdeal canlı ağırlık kazanıldığında östrojenin negatif etkisi azalır. Orantılı olarak kiss-1 m RNA salgısı artar, median eminensler yollakları aracılığı ile hipofize ulaşarak GnRH salgılanmasını beraberinde FSH ve LH sentezini aktive ederek pubertası başlatır (27).

Östrojenin dozları artan miktarlarına ters orantılı olarak GnRH salgısı üzerinde negatif yüksek dozları ise pozitif feed back etkisi sağlar (28).

Pubertanın son evrelerinde oluşan ovulasyonun olmadığı östrus siklusları, kan plazmadaki östrojen miktarını artırmakla kalmaz aynı zaman da canlı metabolizmanın gelişmesine katkıda bulunur (28, 29). Böylece prepubertal evrede ovulasyonsuz östrus siklusları pubertasa girişi hızını artırır. Nedeni ise östrojenin yüksek dozu GnRH'ın salgılanmasını artırmakta ve ovulasyonlu fertil siklusların gerçekleşmesini artırmasıdır. Sonuç olarak puberta ve GnRH ayrılmaz bir mekanizma gibi çalışmaktadırlar (29).

Tablo 2.1. GnRH salınımını uyaran ve baskılayan nörotransmitter ve nöromodülatörler

I. GnRH salınımını uyaranlar	II. GnRH salınımını baskılayanlar

Kispeptin	GABA
Glutamat	Opioidler
N-metil D-aspartat	Dopamin
Adrenalin	Serotonin
Noradrenalin	Beta-endorfin
Prostaglandin E_2	Melatonin
Büyüme faktörleri	VIP
	CRH
	Nöropeptid Y

2.2.1.1 GnRH Salınımını Uyaran Nörotransmitterler

Kisspeptin veya öpücük proteini olarak da bilinen etki mekanizması ise hipotalamik arkuat çekirdeklerde bulunan GnRH nöronları üzerinde bulunan GPR54 reseptörü aracılığıyla etki eden pubertas için ana rolü üstlenen gen grubudur (27, 29, 30). Beyinde Anterovenrtral periventriküller çekirdekler (AVPV), Preoptik periventriküler çekirdekler ve Arkuat çekirdeklerde (PVP) bulunmaktadır (28, 31, 32). Hipotalamo-hipofizer- gonadal mekanizmanın kontrolü, üremenin nöro-endokrinal düzenlenmesi, pubertas sürecinin ve fertil ovulasyonun başlamasında etkilidir (20). Bunlara ek olarak da GnRH sekresyonu yapan nöronları aktive ettikleri de belirtilmektedir (33, 34, 35). Kisspeptinlerin salgılanmasında leptin ile canlı ağırlık görevlidir. Leptin yetersizliğinde ratlarda arkuat çekirdeklerde Kiss-1 m RNA seviyesinin azaldığı bu yetersizliğin giderilmesinden sonra normale dönüldüğü yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (22, 36-41).

Glutamat, MSS de etkili olan temel nörotransmiter olup bilinçsel fonksiyonların çoğundan sorumludur. Hipotalamustaki aktivasyon etkisi ise Pubertasın başlangıcı, östrüs siklus düzeni, MSS gelişimi gibi görevlerde önemli santral mediyatör olarak görev yapar.

N-metil–D-aspartat (Aspartik asit), İki karboksil grubuna sahip olup Substantia Gripoza'nın arka boynuzunda yüksek yoğunluktaki stimülatör nörotransmiterdir. Glutamat benzeri etki ile omurilikteki stimülatör NM olarak görev yaparak GnRH salgılanmasında rol alır (42).

Adrenalin ve Noradrenalin, Locus ceruleus'u nöronlar üzerinde sempatik etki yaptığı düşünülmektedir. Esas etkisini hipotalamusa inen adrenerjk sinir liflerinin burada mevcut olan nöronları etkileyerek nöro-hormon salgılatır. Böylece adrenerjik nöronlar GnRH salgılayan nöronları etkileyerek hipofizden gonadotropin salgılanmasına neden olur (42).

Prostaglandin E_2, Hipotalamusu uyararak GnRH salgılanmasını uyarır. Hipotalamusta bulunan Nöron-astrosit-glial hücrelerin etkileşimleri sayesinde PGE_2 salgılanır. Üretilen PGE_2 hipotalamustaki nöro-endokrin nöronları uyararak GnRH salgılatır (43).

Büyüme Hormonu (GH), aktivasyonunu somatomedinler esas olarak da İnsülin Growht Factor-1 (IGF-1) aracılığıyla gösterir. IGF-1 hayvanlardaki enerji dengesindeki değişimlerle orantılı olarak Hipofizden GnRH sentezini sağlar. Ayrıca IGF-1 ile leptin hayvanlarda enerji metabolizmasındaki değişimleri hipotalamusa ileten temel nörotransmiterler gibi çalışmaktadırlar (44).

2.2.1.2. GnRH Salınımını Baskılayan Nörotransmiterler

Gaba, SDF-1 (Stromal kökenli büyüme faktörü-1) ve GAMA (Gama-aminobütirik asit) pubertas sırasında nöronal göçün hızını ayarlayan sinerjistik etki gösteren hücre dışı maddelerdir. Pubertas boyunca GnRH -1 nöronları burun plazodundan çıkıp beyindeki kribroform plakasına göç eder. SDF-1 bu göçe üzerinde olumlu etki gösterirken GABA ise ters etki gösterir (44).

Opioidler beyinde baskıya neden olan güçlü analjezik etkili maddelerdir. Opioidler locus ceruleus' taki adrenerjik nöronların aktivasyonunu engeller. Bu etkiyi ara nöronlarda bulunan GABA'nın aktifliğini azalttıkları ile gösterdikleri sanılmaktadır (45-50).

Dopamin, Hormonların salgı merkezlerinden salgılanmasından GnRH'a etkisini ise Tubero-infundibular dopaminerjik yollaktan hipotalamo-hipofizer

portal venüz sisteme geçerek, GnRH, LTH, SH hormonlarının salgılanmasını düzenler (50).

Seratonin etkisini Rafe çekirdeklerinden hipotalamusa giden seratonerjik sinirleri etkileyerek buradaki releasing hormonların hormonal düzenlenmesini sağlar (50). Beta Endorfin etkilerini Beyin-omurilik–GIS gibi yerlerde dağılan opioid reseptörler aracılığıyla ağrı kesici şeklinde gösterirler. Hipofizden salgılanan opioidler üreme organlarının üzerinde etkili oldukları düşünülmektedir (50).

Melatonin ile yapılan incelemelerde ise ratların hipofizer hücrelerinde GnRH releasing hormona bağlı kalsiyum salgılanmasında inhibitör etki gösterip GnRH salgılanmasını engellediği görülmüştür (51-52).

Vazokaktif İntestinal Polipeptit (Vıp), GİS ve MSS'de bulunur. GnRH salgılanması üzerinde negatif feed-back etki yapar (53, 54). CRH ve GnRH nöronları hipotalamusta birbirine çok yakın anatomik seyir izledikleri için bu iki hormon arasında etkileşim olduğu düşünülmektedir. Yapılan deneylerde CRH'ın LH sekresyonunu azalttığı görülmüştür (55). Nöropeptid Y, erkek ratlarda enjeksiyonu takiben GnRH ve GH üzerinde birçok etki gösterdiği farkedilmiştir. Hipotalamusta bulunan arkuat nükleustaki NPY nöronlarının üreme sistemi üzerinde önemli rolleri vardır (56).

Leptin hormonunun canlılarda hormonal sistem üzerinde birçok etkisi mevcuttur. Temel görevi enerji metabolizması ile reprodüktif sistemler arasında etkileşim sağlamasıdır. Erken postpartum dönemde Holstein ineklerde LH ile leptinnin kan plazma değeri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (57, 58). Leptin Hipotalamo-hipofiz-gonadal eksenin aktivasyonu uyararak hipofizden FSH ile LH salgılatır (59). Leptin, nöropeptit Y' nin sağladığı sinyaller ile gıda alımını engeller. Leptin ek olarak da gonadal hormonların sentezini uyarır (60). Leptin GnRH salınımları için stimülatör görevi de üstlenir (30).

LH, adenohipofizdeki bazofilik hücrelerce sentezlenen, 30.000 dalton büyüklüğünde glikoprotein yapılı bir gonadotropindir. LH etkilerini ise, luteal ve interstisyel hücrelerin zarında bulunan kendilerine has reseptörlere tutunarak cAMP aktivasyonu ile sağlar. Esas işlevi olgun Graff folikülünü ovariumdan iz miktarda

PGF_2-α salgısını uyararak Ovarium düz kasların kasılmasına böylece ovulasyonun oluşmasını sağlar (50).

FSH, ön hipofizdeki gonadotropik nöronlardan salgılanan 32.000 dalton çapında glikoprotein yapılı hormondur. Pubertasa giren düvelerde artan GnRH'a bağlı olarak uyarımı alan Adenohipofiz FSH salgılamaya beraberinde ise folikülogenezisin geri kalan kısmı tamamlamaya başlar. Bu sayede embriyonal dönemde tamamlanamayan folikülogenezis tamamlanıp fertil bir ovulasyun ile son bulur (50).

Östrojenler, 18 karbonlu steroidler olup LH tarafından aktive edilen Graff folikülünündeki theka interna hücreleri testosteron salgılar. Testosteron FSH tarafından granüloza hücrelerine difüzyonla geçerek östrojene dönüştürülür. Az miktarda plasenta, adrenal korteks ve testislerden üretilir (50).

Progesteron Ovariumda bulunan Corpus Luteum 'daki lüteal hücreler tarafından salgılanıp en önemlileri ise 17-alfa-OH progesteron ve 20-alfa-OH progesterondur. Pubertasın başlangıcında gözlenen ilk östrusta, östrüs davranışlarının görülmemesinin nedeni östrus siklusundan önce hipotalamusu östrojenle uyarımı öncesi, belirli miktar ve sürede progesteron etkisi altında kalmamasıdır. Progesteron, hipotalamustan GnRH salgısını inhibe ederek folikül gelişimini baskılar ve yeni bir süklusun başlamasını önler. Böylece gebelik boyunca yeni süklusların oluşması dolayısıyla gebeliklerinin sonlanması engellenir (50, 61-65).

2.3. Sığırların Pubertasında Anti-Müllerian Hormonun Rolü

Antimüllerian hormon (AMH), Müllerian kanal gelişimini durduran hormon olarak da bilinir. AMH gonadlardan salgılanan dimerik yapılı bir glikoprotein yapısında olup TGF-b (Transforming growth factor-beta) grubunda yer almaktadır (66). Dişilerde ovaryumda bulunan primordiyal folliküllerin granuloza hücrelerinden sentezlenir. Sığırlarda ve diğer canlılarda kan plazmasındaki seviyesi östrus siklusu dönemlerinde değişme göstermediğinden dolayı fertilite parametresi olarak daha çok güvenilir bir parametre olarak kabul edilir. Ayrıca kan plazma AMH seviyesi ovaryumda bulunan antral folikül sayısı ile parallelik gösterdiği için fertilitede önem taşır (67, 68). Erkek bireylerde testis Sertoli hücrelerinde

sentezlenerek kadınlarda da ovaryumlarda bulunan granüloza hücreleri tarafından üretilir (69-72). Embriyoda üreme organlarının gelişiminde AMH esas öneme sahiptir. Fötal testisin sertoli hücreleri tarafından gebeliğin 34. haftasında AMH salgılanmasıyla pik seviyeye ulaşır (73,74). Müllerian kanalın, kadın genital yapısını oluşturan müllerian yapılarına dönüşmesini engeller. Böylece erkek üreme sistemi olan Wolf Kanalının normal gelişimi gerçekleşir. AMH serum düzeyi erkek çocuklarda iki yaşına kadar yüksek akabinde de düşük düzeyde seyreder. Ergenliğe kadar yavaş, ergenlikte ise hızla düşer. Dişi embriyoda ise fötal testisin olmaması ve dolayısıyla AMH yokluğu Müllerian kanalların dişi üreme sistemine dönüşmesini sağlar. AMH ise gebeliğin 36. Haftasında salgılanmaya başlar (70, 71, 75, 76).

Düvelerde Reprodüktif doku skorları ile Antral folikül sayıları pubertasın durumu ve östrus sikluslarını saptamada kullanılır. Antral folikül Sayısı (AFS) aynı zaman da fertilite geleceği ile fertil hayatın göstergesi olarak kullanılır. Düvelerde düşük AFS'liler ile yüksek AFS'liler karşılaştırıldıklarında düşük grupta bulunanlarda ovaryum çapları ile periferal progesteron, genital dokuların gelişmesi, uterus kalınlıkları ve uterus sekresyonlarının daha az olduğu bulunmuştur (77). Ayrıca düşük AFS'li düvelerdeki FSH seviyesi ile foliküller fonksiyon ve oosit kalitesi değişiklik gösterir. AFS tespiti için transrektal USG ile tecrübeli kişilerin gerekliliği bu yöntemin kullanılabilirliği azaltmaktadır (78). İki ile dört aylık buzağılarda bulunan serum AMH seviyesi ile AFS sayısının birbirine parallelik gösterdiği yapılan son çalışmalarda bulunmuştur. AMH'ın kullanım kolaylığı sayesinde fertilite belirteci olarak kullanılmaktadır (79). Ayrıca düvelerin reprodüktif doku skorları ile AMH'ın parallelik gösterdiği yapılan son çalışmalarda bulunmuş olup tüm bu dayanaklara göre plasma AMH düvelerde pubertas ile ilgili bilgiler verebileceği görüşü doğmuştur (80). AMH'ın pubertasa giriş tarihini belirtmede kesin belirteç olarak değil ancak biomarker olarak kullanılabilineceği ortaya konmuştur (81).

AMH'ın östrus sikluslarında kandaki değişimlerinin sınırlı olmasından dolayı daha güvenilir bir test olduğu ve fertilite göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır. Düşük AMH seviyesi gösteren düvelerde ilk gebeliğin daha uzun sürede gerçekleşmesi, düşük gebelik oranları ile sürüde kalma oranının da düşüş

görüldüğü izlenmiştir. Ayrıca AMH koyunlarda süperovulasyonun şekillenmesinde kullanılan bir hormonudur (82).

AMH sentez kaynakları ise ovaryumda bulunan sağlıklı ve yeterli büyüklüğü ulaşmış antral, preantral ve küçük antral aktif foliküllerde bulunan granüloza hücreleridir (69, 72). AMH'ın en büyük etkisi ise FSH etkisini inhibin-b hormonu ile baskılayarak birden fazla primodiyal folikülün aynı zaman atretik foliküle dönüşümünü iptal ederek ovule olmasını dolayısıyla da over rezervini korumasıdır. Aksi durumda erken menapoz kaçınılmazdır (83-85).

AMH insanların üreme potansiyelinin anlaşılmasında kullanılan geniş çaplı bir belirteçtir ancak AMH ovaryumda bulunan tüm primordiyaller veya atretik foliküller yerine sağlıklı, aktif gelişen foliküllerden sentezlenip kana verilmektedir. Bu yüzden AMH direk fertilite parametresi olarak kullanılamayıp bu olguda biomarker olarak kullanılabilmektedir. Kısaca ovaryum havuzu yerine aktif sayının belirlenmesinde kullanılır (71, 85). Böylece kandaki AMH seviyesi ovaryumlardaki göreceli havuz ile ilgili olarak bilgi vermekle beraber ovaryum disfonsiyonlarında, polikistik ovaryum sendromu vakalarında ve menapoz tarihinin belirlenmesinde de kulanım alanı bulmaktadır (85, 86).

Yapılan çalışmalarda Sütçü Holstein buzağılarında plazma AMH seviyesinin; ilk 2 aylık dönemde artış gösterdiği, buzağılarda 5-8 aylarda azaldığı, ilk ovulasyon görülme anına kadar azalma gösterdiği ispatlanmıştır (87).

Etçi sığırlarda da benzer durumlar görülmüştür. Maine-Anjou süt sığırlarına ait düvelerde yaptığı çalışmalarda ise AMH'ın 1-3 aylara arasında hızlı arttığı, 3-6 aylarda en yüksek seviyede olduğu ve 6-12 aylarda ise pubertas tarihine kadar azaldığını belirtmektedir (88). AMH pubertasa kadar kan plazma seviyesi önce artış sonra azalma ve sabit seyirle takip etmekte ayrıca sütçü sığırlarda etçi sığırdakilerden farklı olarak daha yüksek seviyelerde seyrettiği bildirilmektedir (89). Ayrıca AMH seviyesinin ineklerde sürüde kalma süresi ile ilk buzağı doğurma yaşının da birbirine parallelik gösterdiği bildirilmektedir (90).

Beslenme bozuklukları, enfeksiyon hastalıkları ve endokrin bozuklukları over rezervini etkileyerek AMH sentezini de etkiler (91). Ayrıca fötal hayatta meydana gelen hastalıkları reprodüktif ve meme dokularında meydana gelen

hastalıklar AMH salgı ve sentezini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda bu kritik dönemde meydana gelen hastalıkların ovaryum dokusundaki oosit rezervini de etkilediği kanıtlanmıştır (92- 94). Maternal Beslenme ise insan ile diğer canlılarda en büyük gelişme nedenidir. Gebe sığırlarda %60 oranında yapılan beslenme yetersizliğinde sağlıklı oosit sayı ve yapısı ile ovaryum rezervinin kalıcı olarak etkilendiği görülmüştür. Beslenme bozukluğunun en büyük etkisi ise gebeliğin ilk 1/3 lük diliminde olduğu görülmüştür. Bu dönemde fötal ovaryumda bulunan germ hücre sayının etkilendiği görülmüştür (94, 95). Yetersiz ovaryum rezervi, düşük plazma AMH, düşük antral folikül sayısı, artan FSH seviyesi ve düşük doğum sonrası gelişme gibi belirtilerin hepsi beslenme bozukluğunun sonucu şekillenir (89, 96, 97, 98, 99). Sığırlarda somatik hücre sayısı yüksek olan sütlerle beslenilen dişi sığırlarda AMH seviyesi de düşmektedir. Net olmamakla beraber uzun süreli mastitis olgularının reprodüktif dokularda hasara yol açabileceği söylenebilir (100). Ek olarak endokrin yapı bozukluklarında çeşitli hormon ve kimyasalların reprodüktif sistem üzerinde etkili olabileceği söylenmektedir. Koyunlara doğumdan önce aşırı miktarda testosteron verilmesi granuloza hücrelerinde proteinden AMH sentezini azalttığı fakat AMH seviyesinin gençlerde tekrardan yükseldiği görülmüştür. Dolayısıyla Testosteron yaşa bağlı olarak AMH yani ovaryum rezervini etkilemektedir (102).

Düvelerde pubertas ile AMH seviyesi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda (103) genellikle doğumdan sonraki 1-3 aylarda düşük seyrettiği kaydedilmektedir. Yapılan en son çalışmada (104) ise 11 baş sağlıklı buzağı üzerinde yapılmış olup çalışmada AMH, FSH ve Progesteron incelenmiştir. Buzağılardan doğumda, 6 haftalık olduklarında ve pubertasa girişte kan örnekleri alınıp laboratuvarda bakılmıştır. Deneyin sonunda tüm kan örneklerinden alınan sonuçlar istatistiki olarak incelendiğinde AMH pubertasa yakın zamanda düşme eğilimi gösterdiği fakat FSH ve Progesteron hormonlarında anlamlı veriler alınamadığı yapılan çalışmanın sonucunda varılmıştır.

Yapılan bir başka çalışmada (104) ise 11-15 aylık dişi Holstein düvelerde ile 71 baş etçil düvedeki AMH ölçümleri sonucunda etçi ve sütçü sığırlarda AMH seviyesinin düşük olduğu gruplardaki; reprodüktif performans verileri, süt verimi, döl verimi ve sürüde kalma süresi gibi değerlerin AMH seviyesine paralellik

gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca etçi ve sütçü sığırlarda AMH'ın antral folikül sayısı kadar güvenli bir fertilite parametresi olduğu gözlenmiştir.

Tüm bu çalışmalar ışığında AMH pubertas ve üreme biyolojisinde önemli bir yer tuttuğu ve Antral Folikül Sayısı kadar ovaryum rezerv belirteci olabilecek bir belirteç olduğu anlaşılmaktadır. Düvelerde AMH'ın doğumdan pubertasa kadar olan plazma seviyesi ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlıdır. Bu kapsamda sunulan tez çalışmasında, Simmental ırkı düvelerde pubertasa kadar serum AMH seviyesini ölçmek daha sonra çıkan bu değeri AMH sonuçları ve düvelerin gelişimi ile pubertasla olan ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Rektörlüğü, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HRÜ-HADYEK)'nun 03.07.2019 tarihinde yapmış olduğu toplantıda 2019/004 oturum numaralı 01-14 sayılı, Etik Kurul Kararı ile yürütülmüştür.

Çalışma materyalini, Adıyaman ili Gerger ilçesindeki özel bir işletmede, altı aylık yaşta, toplam 10 baş Simmental ırkı düve oluşturdu. Çalışmada kullanılan düveler normal gelişimini sürdüren, klinik muayeneler sonucunda herhangi bir problemi bulunmayan sağlıklı düveler arasından seçildi. Bütün hayvanlar ideal çiftlik şartlarında bakılan ve herhangi bir sorunu olmayan hayvanlardan seçilip bir örnek barınma ve besleme şartlarına tabi tutuldu.

3.2. Çalışma Düzeni ve Grupların Oluşturulması

Rastgele örnekleme yoluyla seçilen düveler (n=10), kronolojik olarak yedi zaman diliminde incelenmeye alınarak gelişim süreçlerindeki toplanan verilerin değerlendirilecek şekilde çalışma gurupları oluşturuldu.

Buna göre; Grup 1: 6 aylık 10 adet, Simental ırkı düvelerden oluşturulmuştur. Daha sonra bu aynı düveler 7 aylık yaşa ulaştıklarında Grup 2, 8 aylıkken Grup 3, 9 aylık yaşta Grup 4, 10 aylıkken Grup 5, 11 aylık Grup 6 ve 12 aylık olduklarında Grup 7 olarak değerlendirildi.

Düvelerin olası pubertasa girdikleri 6 aylık yaştan 12 aylık olana kadar her ay düzenli olarak canlı ağırlık artışları, toraks çevresi, cidago yüksekliği ölçülerek kaydedildi. Aynı zamanda gruplarımızı oluşturan bu aylarda ölçümlerin yapıldığı gün vena jugularislerinden, Anti-müllerian hormon (AMH) için, antikoagulantsız

ve heparinli tüplere kan örneği alındı. Toplanan kan örnekleri, 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Plazma ve serum örnekleri analizler yapılıncaya kadar -20 °C'de saklandı. Serum ve plazma AMH seviyeleri ELISA yöntemiyle (DRG Instruments Elisa Mat 2000) ticari kit kullanılarak (Beckman Coulter, AMH Gen II, USA) belirlendi. Düvelere 15 günde bir transrektal ultrasonografik muayeneler ile (SIUI, CTS-800, linear prob, 5 MHZ, Guangdong, China) ovaryum muayenesi yapılarak ovaryum aktivitesinin başladığı ayın kaçıncı ay olduğu not edildi. Ultrasonografik muayeneye ek olarak vulvada şişkinlik, hareketlilik artışı, başka hayvanların üzerine atlama eğilimi, çara akıntısı gibi kriterlere bakılarak doğumdan sonra tespit edilen ilk östrüs kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiki analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows; version 22,0) paket programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart hata şeklinde verildi. İlgili verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendiğinden tek yönlü (one way) ANOVA testi ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile belirlendi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda post-hoc Tukey testi ile karşılaştırıldı. AMH ile diğer parametreler arasında korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testi ile hesaplandı.

4. BULGULAR

Sunulan çalışmada simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerine bakıldı. Bu değerler 6 aylık (tablo 2), 7 aylık (tablo 3), 8 aylık (tablo 4), 9 aylık (tablo 5), 10 aylık (tablo 6), 11 aylık (tablo 7), 12 aylık (tablo 8) verileri kolay anlaşılması sebebiyle tablo olarak detaylı bir şekilde sunulmaktadır.

6 aylık simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerlerine bakıldı. Bu değerler sırasıyla 92,7±6,68, 105,4±6,867, 3,25±0,35, 95,5±13,2, 0,159±0,0116 olarak ölçülmüştür (Tablo 2).

Tablo 4.2. 6 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri

6 aylık					
Numara	**Cidago Yüksekliği**	**Göğüs Çapı**	**Vücut Kondisyon Skoru (VKS)**	**Kilo**	**AMH**
1	80	93	3	78	0,157
2	88	95	3	90	0,181
3	93	107	3,5	96	0,158
4	102	113	3	110	0,172
5	95	110	3,5	110	0,155
6	100	112	3	113	0,163
7	86	105	3	82	0,15
8	92	105	4	85	0,142
9	93	103	3,5	85	0,147
10	98	111	3	106	0,162
Ortalama	92,7	105,4	3,25	95,5	0,159
Standart sapma	6,68	6,867	0,35	13,2	0,0116

7 aylık simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerlerine bakıldı. Bu değerler 96,8±6,647, 111± 7,56, 3,45±0,28, 117,2±7,584, 0,148±0,021olarak ölçülmüştür (Tablo 3).

Tablo 4.3. 7 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri

7 aylık					
Numara	**Cidago Yüksekliği**	**Göğüs Çapı**	**Vücut Kondisyon Skoru (VKS)**	**Kilo**	**AMH**
1	84	99	3	106	0,146
2	90	102	3	111	0,187
3	97	112	3,5	116	0,147
4	104	120	4	113	0,165
5	98	113	3,5	109	0,126
6	102	114	3,5	124	0,158
7	93	107	3,5	127	0,135
8	94	108	3,5	118	0,113
9	101	110	3,5	120	0,149
10	105	124	3,5	128	0,155
Ortalama	96,8	111	3,45	117,2	0,148
Standart sapma	6,647	7,56	0,28	7,584	0,021

8 aylık simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerlerine bakıldı. Bu değerler sırasıyla 99±6,9, 113±7,53, 3,4±0,3, 124±5,9, 0,137±0,015 olarak ölçülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4.4. 8 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri

8 aylık					
Numara	**Cidago Yüksekliği**	**Göğüs Çapı**	**Vücut Kondisyon Skoru (VKS)**	**Kilo**	**AMH**
1	85	101	3	115	0,154
2	94	103	3,5	119	0,156
3	100	116	3,5	125	0,138
4	104	123	4	130	0,133
5	98	114	3	120	0,119
6	104	114	3,5	119	0,135
7	93	110	3	125	0,131
8	97	112	3,5	123	0,112
9	105	112	3,5	127	0,149
10	108	125	3,5	135	0,147
Ortalama	99	113	3,4	124	0,137

Standart sapma	6,9	7,53	0,3	5,9	0,015

9 aylık simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerlerine bakıldı. Bu değerler sırasıyla 102± 7,1, 117±9,11, 3,5±0,4, 140±9,3, 0,143±0,031olarak ölçülmüştür (Tablo).

Tablo 4.5. 9 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerler

9 aylık					
Numara	**Cidago Yüksekliği**	**Göğüs Çapı**	**Vücud Kondisyon Skoru (VKS)**	**Kilo**	**AMH**
1	88	101	3	123	0,224
2	96	105	3,5	131	0,141
3	104	119	3,5	154	0,145
4	108	125	4	147	0,133
5	100	116	3	139	0,117
6	105	126	3,5	136	0,136
7	95	112	3	137	0,138
8	101	117	3,5	141	0,122
9	106	115	3,5	144	0,12
10	112	130	4	151	0,152
Ortalama	102	117	3,5	140	0,143
Standart sapma	7,1	9,11	0,4	9,3	0,031

10 aylık simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerlerine bakıldı. Bu değerler sırasıyla 104±8,3, 121±9,43, 3,5±0,3, 156±9, 0,125±0,022 olarak ölçülmüştür (Tablo 6).

Tablo 4.6. 10 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri

10 aylık					
Numara	**Cidago Yüksekliği**	**Göğüs Çapı**	**Vücut Kondisyon Skoru (VKS)**	**Kilo**	**AMH**
1	88	104	3	145	0,152
2	97	108	3	147	0,155
3	107	122	3,5	160	0,128
4	110	130	4	171	0,133
5	108	123	3,5	150	0,094
6	106	129	3,5	152	0,119
7	96	117	3,5	150	0,124

8	107	118	3,5	158	0,088
9	107	120	3,5	155	0,122
10	117	134	3,5	170	0,138
Ortalama	104	121	3,5	156	0,125
Standart sapma	8,3	9,43	0,3	9	0,022

11 aylık simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerlerine bakıldı. Bu değerler sırasıyla 109±6,4, 136±12,5, 3,063±0,177, 175±9,7, 0,156±0,036 olarak ölçülmüştür (Tablo 7).

Tablo 4.7. 11 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri

11 aylık					
Numara	**Cidago Yüksekliği**	**Göğüs Çapı**	**Vücut Kondisyon Skoru (VKS)**	**Kilo**	**AMH**
1	97	111	2.5	163	0,174
2	100	117	2.5	163	0,149
3	111	137	3	179	0,151
4	114	142	3,5	190	0,24
5	105	150	3	172	0,15
6	111	147	3	170	0,154
7	112	135	3	168	0,158
8	109	137	3	175	0,098
9	110	139	3	183	0,13
10	118	144	3	188	0,161
Ortalama	109	136	3,063	175	0,156
Standart sapma	6,4	12,5	0,177	9,7	0,036

12 aylık simmental ırkı düvelere ait cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerlerine bakıldı. Bu değerler sırasıyla 116± 5, 141± 12,3, 3±0,164, 192±14, 0,176± 0,036 olarak ölçülmüştür (Tablo 8).

Tablo 4.8. 12 aylık Simmental düvelerde Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri

12 aylık					
Numara	**Cidago Yüksekliği**	**Göğüs Çapı**	**Vücut Kondisyon Skoru (VKS)**	**Kilo**	**AMH**
1	109	114	2.5	170	0,191
2	112	123	2.5	175	0,244
3	118	143	3	205	0,167
4	121	146	3	205	0,127
5	108	150	2.5	183	0,148

6	119	151	2.5	185	0,165
7	118	148	2.5	190	0,178
8	118	141	2.5	190	0,138
9	118	145	2.5	210	0,22
10	123	147	2.5	205	0,181
Ortalama	116	141	3	192	0,176
Standart sapma	5	12,3	0,164	14	0,036

Sunulan çalışmada denek olarak kullanılan 10 adet simmental ırkı düvelerin 6. ayda hiçbirinin östrüs göstermediği tespit edilmiştir. Çalışma süresince 7. ayda 2, 8. ayda 2, 9. ayda 1, 10. Ayda 2, 11. ayda 3 ünün östrüs semptompları gösterdiği kaydedilmiştir. Düveler 12 aylık yaşa ulaştıklarında hepsinin östrüs gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmada kullanılan düvelerin östrüs gösterdiği ay, östtrüs evresinden önceki ve sonraki aylarda cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücud kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeylerinin ortalama ve standart sapma olarak değerleri tablo 9 da detaylı bir şekilde sunulmuştur. AMH değeri hariç tüm veriler için östrüs öncesi ve östrüs sonrası farkın istatistiki açıdan anlamlı olduğu ($P<0,01$) hesap edilmiştir.

Tablo 4.9. Simmental düvelerde östrüs öncesi, östrus ve östrüs sonrası Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri.

	Cidago Yüksekliği	**Göğüs Çapı**	**Vücut Kondisyon Skoru(VKS)**	**Kilo**	**AMH**
Östrüs öncesi	96,35±2,52[a]	109,82±3,08[a]	3,34±0,08[a]	112,96±5,62[a]	0,25±0,10
Östrüs	104,50±3,19[ab]	121,30±4,68[ab]	3,30±0,11[a]	145,10±8,94[b]	0,13±0,01
Östrus sonrası	110,87±2,84[b]	135,07±4,77[b]	2,88±0,10[b]	178,93±5,70[c]	0,16=0,004
P değeri (one-way ANOVA)	P<0,01 F: 6,434	P<0,01 F:8,834	P<0,01 F:6,640	P<0,001 F:22,62	P>0,05 F:1,215

a, b, c: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. **: p<0,01, Ö.D. Önemli Değil. F: P değeri yanında son zamanlarda istatistiki kuvvetlendiren değer).

Tablo 4.10. Simmental düvelerde AMH'ın Cidago yüksekliği, Göğüs çapı, VKS, Kilo ve AMH değerleri ile korelasyonu.

		AMH	Cidago Yüksekliği	Gögüs Çapı	Vücut Kondisyon Skoru(VKS)	Kilo
AMH	Pearson Correlation	1	-,698*	-,727*	-,073	-,671*
	Sig. (2-tailed)		,025	,017	,840	,034
	N	10	10	10	10	10
Cidago Yüksekliği	Pearson Correlation	-,698*	1	,917**	,204	,872**
	Sig. (2-tailed)	,025		,000	,571	,001
	N	10	10	10	10	10
Gögüs Çapı	Pearson Correlation	-,727*	,917**	1	-,073	,973**
	Sig. (2-tailed)	,017	,000		,841	,000
	N	10	10	10	10	10
Vücut Kondisyon Skoru	Pearson Correlation	-,073	,204	-,073	1	-,116
	Sig. (2-tailed)	,840	,571	,841		,750
	N	10	10	10	10	10
Kilo	Pearson Correlation	-,671*	,872**	,973**	-,116	1
	Sig. (2-tailed)	,034	,001	,000	,750	
	N	10	10	10	10	10
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).						
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).						

AMH-CY orta güçte negatif korelasyon r=-0.698 p<0,05
AMH-GÇ yüksek güçte negatif korelasyon r=-0.727 p<0,05
AMH-VKS çok zayıf güçte negatif korelasyon r=-0.073 p>0,05
AMH-KİLO orta güçte negatif korelasyon r=-0.671 p<0,05

5. TARTIŞMA

Süt sığırı işletmeciliğinde karlılık ve fertilite paremetreleri göz önünde bulundurulduğunda pubertas kavramı önem ifade eden bir zaman dilimidir. Pubertas öncelikle seksüel olgunluk olmayıp seksüel olayların başlangıcıdır. Pubertas için asıl belirteç canlı ağırlık, leptin ve yaştır. Leptin GnRH, FSH ve LH gibi gonadotropinlerin sentezini sağlayıp pubertası başlatıp seksüel olgunluğa doğru reprodüktif gelişmeleri sağlarlar. Hipotalamus ile hipofiz arasında gerçekleşen olaylar serisi hormonal şekilde gerçekleşir. Ancak AMH ile FSH arasındaki bağlantı, inhibin hormonu sayesinde olmakta ve etkilerini kısıtlamaktadırlar (57, 59). Yapılan çalışmalarda (82, 89, 91, 94, 99), AMH ile pubertas giriş süresi ve pubertas kalitesi arasında ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda AMH ile pubertas arasındaki korelasyonu istatistiki açıdan anlamlılığına göre kaliteli damızlık seçiminde AMH'ın kullanımını olanak sağlanarak döl verimi en üst seviyelere çekilmesi hedeflenmektedir. AMH, sağlıklı primordiyal folikül havuzundan salgılandığında ovaryum kapasitesinin tamamını göstermemekte, dolaylı yoldan ovaryum rezervi hakkında fikir vermektedir. Düvelerde ultrasonografi ile tespit edilebilen ovaryum antral follikül sayısı ile AMH arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilen çalışmalar (77-79) göz önüne alındığında, ovaryum rezervi belirteci olarak, AMH'ı avantajlı bir konuma getirir. Ovaryum kapasitesi ile ilgili çalışmalarda AMH kulanımı bu yüzden yaygındır. Düvelerde plazma AMH seviyesi ile pubertas arasındaki ilişkinin istatistiki olarak anlamlı olması halinde damızlık potansiyeli yüksek ve verimli hayvanların seçimini olanak sağlanarak verim kayıpları en hızlı şekilde azaltılacaktır.

Mossa ve ark (91), antral folikül sayısı ile düşük, orta ve yüksek AMH düzeyli gruplarda yapılan ilk tohumlamada gebelik oranları karşılaştırıldıklarında sonuçların düşük grupta en az olduğu fakat orta ve yüksek düzeylerdeki grupların

benzer olduğunu göstermiştir. Bos indicus sığırlarının ilk gebelikleri başına düşen tohumlama sayısı AMH seviyesi ile ters orantı göstermiştir. Bu bulgu sayesinde AMH ile fertilizasyon oranı arasındaki bağlantı oranı zayıflamakta ve pubertas için belirteç olarak kullanımı azalmaktadır (94). Dolayısıyla bu sonuçlardan yola çıkarak AMH hormon seviyesi ile bağlantılı olarak Antral Folikül sayısı da fertilizasyonda veya pubertasa ulaşmada kesin belirteç olamayabileceği düşündürmüştür.

İnsanlarda prepubertal 7-9 yaşları arasında AMH seviyesinde gözlenen artış ile paralel pubertas öncesi aktif primordiyal folikül sayısı artmaktadır. Bu dönemde ovaryumdaki primordiyal follikül sayısının azalmasına rağmen aktif folikül sayısı artmaktadır (106). Bu artışın, HHO çarkındaki hareketlenme ve dolayısıyla östrojen ile inhibin hormonlarının kademeli olarak artışından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (107). Pubertasın başlangıcında, ovaryumda AMH üretimin fazla olduğu küçük antral foliküllerin AMH üretmeyen antral foliküllere dönüşme hızı ve sayısı nedeniyle plasma AMH seviyesinde düşme gözlenebilir (108). Bu düşüş doğum ağırlığına bağlı olmayıp GH hormonu ile yapılan tedavilerde ortalama seviyesine çekilememiştir (109-112).

Sunulan çalışma verilerine göz atıldığında AMH seviyelerinin (ng/ml) 6. aydan 12 aylık yaşa kadar sırasıyla; 0,159±0,0116, 0,148±0,02, 0,137±0,015, 0,143±0,031, 0,125±0,022, 0,156±0,036, 0,176± 0,036 olarak ölçülmüştür. Çalışmada kullanılan düvelerin ilk östrüs belirtilerinin görüldüğü dönemin kaç aylık yaşta olduğuna bakıldığında; 7. ayda 2, 8. ayda 2, 9. ayda 1, 10. Ayda 2, 11. ayda 3 düvenin ilk östrüs semptomplarını gösterdiği görülmektedir. Bu veriler ışığında düvelerde AMH seviyesinin benzer çalışmaların yapıldığı araştırıcıların bulgularına benzer bir şekilde pubertas sürecinde pubertasa girmeden önce düştüğü gözlenmiştir. Hatta çalışmamızın diğer benzer çalışmalardan farklı bir verisi olan her hayvan için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İlk östrüsün görüldüğü aydan öncesi, ilk kez östrüs belirtilerinin gözlendiğin aydaki ve östrüs belirtilerinin gözlenmesini takip eden sonraki aydaki AMH değerlerine (ng/ml) bakıldığında verilerin sırasıyla; 0,25±0,10, 0,13±0,01, 0,16±0,004 olarak ölçüldüğü görülmektedir. Fakat bu her iki verideki seviye farklılığı istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada kullanılan düvelerde pubertasa girdiği ayda bir önceki aya göre daha düşük gözlenen AMH seviyelerinin sebebi olarak Lashen ve ark., larının bildirdiği gibi

(108) ovaryumda yer alan küçük folliküllerin AMH üretimin daha az olduğu graff follüküllere dönüşmesi sebebiyle olduğu şüphesi uyandırmıştır. Korkmaz ve ark., larının (113) köpek ovaryum histolojik kesitlerinde sekunder follikül sayısı ve sekunder folliküllerı çevreleyen granuloza hücre sayısı ile AMH değeri arasında pozitif korelasyon, graff follikül sayısı ile AMH arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmeleri bu şüpheyi daha da arttırmaktadır. Düvelerde de diğer türlere benzer pubertas öncesi ovaryumlarda AMH'ın asıl kaynağı olan sekunder folliküllerin varlığı graff folliküle dönüşmediğinden daha fazladır. Dolayısıyla AMH değeri de fazla olacaktır. Pubertas ile başlayan seksüel sikluslarda sekunder folliküller AMH ın daha az sentezlendiği graff folliküllere dönüşmeye başlayacaktır. Düvelerde doğumdan pubertasa kadar AMH seviyelerin takip edildiği bir çalışmada (81), AMH'ın ilk on haftaya kadar yükseldiği daha sonra ise pubertasa ulaştığında seviyesinin düştüğü bildirilmektedir. Çalışmamız verileri bu çalışma ile paralel AMH seviyesi pubertas belirteçi olan ilk östrüs belleklerinin görüldüğü dönemde pubertasdan önceki döneme göre daha düşük ölçülmüştür. Bütün bu paralel bulgular ettiğimiz çalışma bulguları sunulan çalışmadaki niçin pubertas anında kısmen de olsa AMH seviyesinin düştüğü konusundaki hipotezlerimizi desteklediği kanaati oluşmuştur.

Yapılan bir çalışmada (104), süt sığırlarında AMH seviyesinin genel olarak etçi sığırlardan yüksek olduğu, sütçü düvelerin daha hızlı bir şekilde pubertasa girdiğinin bildirilmesi, AMH ile pubertas arasındaki ilşikiyi güçlendirmektedir.

Başka bir çalışmada (103), aynı tür içinde AMH seviyesinde görülen değişiklik beslenmeden başlamak üzere çeşitli nedenlerden ekilendiğine değinilmiştir. Ayrıca aynı grup hayvanlarda da farklı oranların görülmesi gebelik esnasındaki beslenme ile erkek faktörünün de etkisinin bulunabilme ihtimalini ortaya koyduğundan bahsedilmektedir. Gebeliğin belirli evrelerinde yapılan beslenme şekli, oranı ve yem konsantrasyonları özellikle de Vit E gibi üremede hayati değere sahip vitaminlerin etkileri bilinmemekte ve bunların araştırılması gerekliliğinin bahsedilmektedir. Çalışmamız içinde her ne kadar sunulan çalışmadan farklı olarak pubertas öncesi ve pubertas dönemi düvelerin gelişim seyrinde zamansal dönem içinde AMH değerlerine bakılmış olsa da çalışmanın yapıldığı süreç içinde olası beslenme değişikliklerinin AMH değerleri üzerindeki etkilerinin bilinmediği göz ardı edilmemelidir.

Sunulan çalışmada benzer çalışmalardan daha özgün olduğu nokta; pubertastan sonraki AMH seviyesinin daha detaylı incelenmesi ve bu değerin canlı ağırlık, boy, kilo, vücut kondisyon skoru gibi bulgular ile arasındaki bağlantıların incelenmiş olmasıdır. Elde edilen değerlere göre pubertasa yakın AMH değerleri ile pubertas giriş süresi arasındaki ilişkinin önemi ve bahsi geçen değerlerle daha detaylı çalışılması gerektiğini ortaya koymuştur. Örneğin östrüslerin görülmediği dönem, östrüs gözlemlendiği dönem ve östrus tespit edildikten sonraki dönemleri kapsayan aylardaki düvelerin kilolarına bakıldığında (sırasıyla 112,96±5,62, 145,10±8,94, 178,93±5,70) aradaki farkın anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

Pubertas olgularında amaçlanan hedef reprodüktif sınırlar içinde daha erken sürece çekilmesi hem de kaliteli şekilde oluşmasıdır. Kaliteli veya düzenli bir pubertas gelecekte sağlam bir fertilite parametresi olarak da görülmektedir. Eğer pubertası başlatan etken Kisspeptinler, Gonadotropinler ve androjenler ile AMH arasında bir bağ bulunacak olunursa erken tanı metodu ile hayvanların ilk aylarda ayırımı ve döl verim parametreleri de kolaylıkla bulunması sağlanacaktır. Amaç AMH seviyesinde meydana gelen kısıtlı değişimlerden faydalanarak bu hormonu erken biyobelirteçi olarak kullanabilmektir. Yapılan çalışmada istatistiki açıdan anlamlı bir veriye ulaşılamamış olmasına rağmen elde edilen diğer veriler ile ileriye yönelik yeni çalışmalara hedeflenebilir. Yapılacak yeni çalışmalara ışık tutması amacıyla sunulan çalışmadaki canlı ağırlık, VKS, Leptin ve AMH arasındaki bağ üzerinde durulabilir. Pubertasta önemli olan bir başka faktör, Kisspeptinlerin karmaşık düzeninin kusursuz şekilde işleyerek bu sürecin başlatmasıdır. Sunulan çalışmada ise AMH hormonunun pubertas ile ilgili olan yakın ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapılmış bir çalışmadır. Ancak Pubertasa girişteki AMH dalgalanması bizlere net veriler sunmakta yetersiz kalmıştır. İleriye yönelik yapılacak çalışmalarda bu dalgalanmaların üzerine gidilerek belki de kisspeptin seviyelerinin de birlikte ölçülmesi ile daha anlamlı veriler yakalanabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yapılan deneysel çalışmada 10 adet simmental ırkı düvede 6. ayda hiçbirinin östrüs göstermediği tespit edilmiştir. Çalışma süresince 7. ayda 2, 8. ayda 2, 9. ayda 1, 10. ayda, 11. ayda 3 ünün östrüs semptompları gösterdiği kaydedilmiştir. Düveler 12 aylık yaşa ulaştıklarında hepsinin östrüs gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmada kullanılan düvelerin östrüs gösterdiği ay, östtrüs den önceki ve sonraki aylarda cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücud kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ve serum Anti-Müllerian Hormon (ng/ml) düzeyleri hesaplanmıştır. AMH değeri hariç tüm veriler için östrüs öncesi ve östrüs sonrası farkın istatistiki açıdan anlamlı olduğu ($P<0,01$) bulunmuştur.

Bu sonuçlardan yola çıkarak pubertas ile AMH arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Bunun için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu ve östrüs gösterdiği ay, östtrüs den önceki ve sonraki aylarda cidago yüksekliği (cm), gögüs çapı (cm), vücud kondisyon skoru, vücut ağırlığı (kilo) ile pubertas arasında da bir ilişki olduğu deneyin sonucunda bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Gupta KS, Singh P, Shinde PK, Lone SA, Kumar N, Kumar A. Strategies for attaining early puberty in cattle and buffalo. Agricultural Reviews. 2016;37(2):160-167.

2. Byerley DJ, Staigmiller RB, Berardinelli JG, Short RE. Pregnancy rates of beef heifers bred either on puberal or third estrus. J Anim Sci. 1987;65(3):645-50.

3. Perry RC, Corah LR, Cochran RC, Brethour JR, Olson KC, Higgins JJ. Effects of Hay Quality, Breed, and Ovarian Development on Onset of Puberty and Reproductive Performance of Beef Heifers. 1991;4(1):13-18.

4. Day ML, Anderson LH. Current Concepts on the Control of Puberty in Cattle. Journal of Animal Science. 1998;76(3):1-15.

5. Dodson SE, McLeod BJ, Haresign W, Peters AR, Lamming GE, Dodson SE, et al. Ovarian control of gonadotrophin secretion in the prepubertal heifer. Animal Reproduction Science. 1989;21(1):1-10.

6. Raisman G. 60 Years Of Neuroendocrınology, Memoır. Geoffrey Harris and my brush with his unit. J Endocrinol. 2015;226(2):1-11.

7. Ramirez VD, McCann SM. Comparison of the regulation of luteinizing hormone (LH) secretion in immature and adult rats. Endocrinology. 1963;72:452-64.

8. Schams D, Schallenberger E, Gombe S, Karg H. Endocrine patterns associated with puberty in male and female cattle. J. Reprod. Fert. Suppl. 1981;30:103-110.

9. Day L, Imakawa K, Garcia-Winder M, Zalesky DD, Schanbacher BD, Kittok RJ, et al. Estradiol Negative Feedback Regulation of Luteinizing Hormone Secretion, Biol Reprod. 1984;31(2):332-41.

10. Hohlweg W. Der Mechanismus der Wirkung von gonadotropen Substanzen auf das Ovar der infantilen Ratte. Klin Wochenschr. Medizinhistorisches Journal. 1995;30(3):275-290.

11. Grumbach M, Krieger DT, Hughes JC. Neuroendocrinology. Sunderland, Mass: Sinauer Associates. 2002;57(2):2-14.

12. Kelch RP, Kaplan SL, Ghumbach M. Suppression of Urinary and Plasma Follicle-Stimulating Hormone by Exogenous Estrogens in Prepubertal and Pubertal Children. J Clin Invest. 1973;52(5):1122-8.

13. Eldrıdge JC, Mcpherson JC, Mahesh BV. Maturation of the Negative Feedback Control of Gonadotropin Secretion in the Female Rat. Endocrinology.1974;94:1536–1540.

14. Lehrer SM. Puberty and Resonance. A Hypothesis, The Mount Sınaı Journal Of Medıcıne. 1983;50:39-40.

15. Ramırez DV, Mccann SM. Comparison of the Regulation of Luteinizing Hormone (LH) Secretion in Immature and Adult Rats. Endocrinology.1963;72:452-64.

16. Anderson WJ, Forrest DW, Schulze AL, Kraemer DC, Bowen MJ, Harms PG. Ovarian inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion in prepubertal Holstein heifers. Domestic Animal Endocrinology.1985;2:85-91.

17. Gasser L, Behlke EJ, Grum DE, Day ML. Effect of timing of feeding a high-concentrate diet on growth and attainment of puberty in early-weaned heifers. J Anim Sci. 2006;84(11):3118-22.

18. Pineda MH, Dooley MP. Mcdonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction. lova State Pres. 2003;5:597.

19. Noakes DE, Parkinson TJ. England GCW. Veterinary Reproduction and Obstetrics. 2009;9:3-5.

20. Dİkmen N, Durmaz A. Kimyasal Öpücük, Kisspeptin. Arşiv. 2007;16:172.

21. Saxena R, Swerdloff WD, Odell MD. Hormonal mechanisms in the onset of puberty. Postgraduate Medical Journal April. 1975;51:200-208.

22. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. Kiss-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob Mouse. J Neuroendocrinal. 2006;18:298-303.

23. McCracken WJA, Schramm WC. Hormone receptor control of pulsatile secretion of PGF2α from the ovine uterus during luteolysis and its abrogation in early pregnancy. Animal Reproduction Science. 1984;7:31-55.

24. Glencross RG, Munro IB, Senior BE, Pope GS. Concentrations of oestradiol-1 7/3, oesterone and progesterone in jugular venous plasma of cows during the oestrous cycle and in early pregnancy. Acta Endocrinologica (Copenhagen). 1973;73:374-84.

25. Glencross RG, Pope GS. Concentrations of estradiol 17/3 and progesterone in the plasma of dairy heifers before and after cloprostenolinduced and natural luteolysis and during early pregnancy. Animal Reproduction Science. 1981;4:93-106.

26. Glencross RG, Esslemont RJ, Bryant MJ, Pope GS. Relationships between the incidence of pre-ovulatory behaviour and the concentrations of oestradiol-17/3 and progesterone in bovine plasma. AppliedAnimal Ethology. 1981;7:41-148.

27. Seminara BS, Messager MD, Emmanouella E, Chatzidaki B, Rosemary R, Thresher, et al. The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty. N Engl J Med. 2003;349:1614-27.

28. Herbison AE. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropinreleasing hormone neurons. Endocr Rev. 1998;19:302-330.

29. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, et al. Developmental and hormonally regulated Messenger

ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor. GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. Endocrinology. 2004;145(10):4565-74.

29. Hunter RH, Ronald HF. Physiology and technology of reproduction in female domestic animals. Academic Press. 1980;978:50 -1.

30. Plant TM. Review Articlehypothalamic Control of the Pituitary-Gonadal Axis in Higher Primates. Key Advances over the Last Two Decades. Journal of Neuroendocrinology. 2008;20(6):719-726.

31. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the Mouse. Endocrinology. 2004;145:4073-7.

32. Simerly RB. Wired for reproduction, organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. Annu Rev Neurosci. 2002;25:507-536.

33. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide. the endogenous ligand of GPR54. J Physiol. 2004;561:379-386.

34. Lents CA, Heidorn NL, Barb CR, Ford JJ. Central and peripheral administration of kisspeptin activates gonadotropin but not somatotropin secretion in prepubertal gilts, USA and 2 US Meat Animal Research Center. USDA-ARS. Clay Center, Nebraska 68933, USA. Reproduction. 2008;135(6):879-87.

35. Han SK, Michelle LG, Lee KJ, Popa MS, Smith JT, Jakwich SK, et al. Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons by Kisspeptin as a Neuroendocrine Switch for the Onset of Puberty. Journal of Neuroscience. 2005;25(49):11349-11356.

36. Cravo RM, Frazao R, Perello M, Osborne-Lawrence S, Williams KW, Zigman JM, et al. Leptin signaling in Kiss1 neurons arises after pubertal development. PLoS One. 2013;8(3):98.

37. Liu X, Herbison A. Kisspeptin regulation of arcuate neuron excitability in kisspeptin receptor knockout mice. Endocrinology. 2015;156(5):1815-27.

38. Aparicio SAJR. Kisspeptins and GPR54-The new biology of the mammalian GnRH axis. Cell Metab. 2005;1:293-6.

39. Smith JF, Fairclough RJ, Payne E, Peterson AJ. Plasma hormone levels in the cow. Changes in progesterone and oestrogen during the normal oestrous cycle. Netv Zealand Journal of Agricultural Research. 1975;18:123-129.

40. Kafa İM, Eyigör Ö. Kisspeptinler ve Kisspeptin Nöronları, Üreme Sistemi Üzerine Etkileri ve Hipotalamik Yerleşimleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;37(1):53-60.

41. Terasawa EI, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates. Department of Pediatrics (E.T.). Wisconsin Regional Primate Research Center (E.T. D.L.F.) and Center for Neuroscience (E.T.). University of Wisconsin-Madison, Wisconsin. Endocr Rev. 2001;1:111-51.

42. Kaya S. Merkezi Sinir Sistemi İlaçları. Editor, Veteriner Farmakoloji. Ed. Ankara: Medisan.2009;2:206.

43. Clasadonte J, Poulain P, Hanchate NK, Corfas G, Ojeda SR, Prevot V, et al. Prostaglandin E2 release from astrocytes triggers gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron firing via EP2 receptor activation. 2011;108(38):16104–16109.

44. Sanchez AG, Torres AM, Gutierrez Aguilar CG. Neuroendocrıne Effects Of Insulın, Igf-I And Leptın On The Secretıon Of The Gonadotropın-Releasıng Hormone (Gnrh). 2012;1:79-90.

45. Miyoshi S, Pate JL, Palmquıst DL. Effects o f Propylene Glycol Drenching on Energy Balance Plasma Glucos. Plasma Insulin, Ovarian Function and Conception in Dairy Cows. Anim Reprod Sci. 2001; 68(1-2):29-43.

46. Butler WR. Nutritional Interactions with Reproductive Performance in Dairy Cattle. Anim Reprod Sci. 2000;60-61:449-57.

47. Butler WR. Energy Balance Relationships with Follicular Development Ovulation and Fertility in Postpartum Dairy Cows. Livestock Prduct. Sci. 2003;83:211-218.

48. Pryce JE, Royal MD, Garnsworthy PC, Mao IL. Fertility in the High Producing Dairy Cow. Livestock Production science. 2004;86:125-135.

49. Casoni F, Hutchins BI, Donohue D, Fornaro M, Condie BG, Wray S, et al. SDF and GABA interact to regulate axophilic migration of GnRH neurons. 2012;125(21):5015-5025.

50. Sönmez M. Üreme Hormonları, 7th. Sönmez M. Editör. Reprodüksiyon, Suni Tohumlama ve Androloji. 2007;7:43.

51. Okur DT, Polat B. İneklerde Anöstrus, Nedenleri ve Sınıflandırılması. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2019;14(3):354-361.

52. Zemková H, Vanecek J. Inhibitory Effect of Melatonin on Gonadotropin-Releasing Hormone-Induced Ca (+2). Oscillations in Pituitary Cells of Newborn Rats. Neuroendocrinology. 1997;65:276-283.

53. Igarashi H, Fujimori1 N, Ito T, Nakamura T, Oono T, Nakamura K, et al. Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) and VIP Receptors. Elucidation of Structure and Function for Therapeutic Applications. International Journal of Clinical Medicine. 2011;2:500-508.

54. Kriegsfeld LJ, Silver R, Gores AC, Crews D. Vasoactive Intestinal Polypeptide Contacts on Gonadotropin-Releasing Hormone Neurones Increase Following Puberty in Female Rats. Journal of Neuroendocrinology. 2002;14:685-690.

55. Halmi KA. Eating disorders. In Comprehensive Textbook of Psychiatry. (Eds BJ Sadock, VA Sadock). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2000;2.

56. Yıldırım S. Anksiyete, Stres ve Yeme Davran ışında Nöropeptid Y. Düşünen Adam. 2002;15(3):173-181.

57. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell. 1995;83(7):1263-1271.

58. Kadokawa H, Blache D, Martin GB. Plasma leptin concentrations correlate with luteinizing hormone secretion in early postpartum Holstein cows. J. Dairy Sci. 2006;89:3020-3027.

59. Macojova M, Lamosova D, Zeman M. Role o f Leptin in Farm Animals. J. Vet. Med. 2004;51:157-166.

60. Liefers SC, Veerkamp RF, Tepas MFW, Chilliard Y, Lande VDT. Genetic and Physiology of Leptin in Periparturient Dairy Cows. Domastic Animal Endocrinology. 2005;29:227-238.

61. Kimura M, Nakoo T, Moriyoshi M, Kawata K. Luteal phasedeficiency as apossible cause of repeat breeding in dairy cows. Brit Vet J 1987;143(6):560-6.

62. Peters AR, Ball PJH. Reproduction in cattle. Butterworths, London, UK. 1987;51:252.

63. Echternkamp SE, Hansel W. Concurrent changes in bovine plasma hormone levels prior to and during the first postpartum estrous cycle. Journal ofAnimal Science. 1973;37:1362-1370.

64. Ergene O. Repeat breder ineklerde tohumlamayı izleyen farklı günlerde PRID ve GnRH ile sağaltım girişimleri. Doktora Tezi. 2009;1:20-27.

65. Wolfenson D, Roth Z, Meidan R. Impaired Reproduction in Heat Stressed Cattle. Basic and Applied Aspects. Anim Reprod Sci. 2000; 60-61:535-47.

66. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells.1986;45:685-698.

67. Monniaux D, Clemente N, Touze JL, Belville C, Rico C, Bontoux M, et al. Intrafollicular steroids and anti-mullerian hormone during normal and cystic ovarian follicular development in the cow. Biol Reprod. 2008;79:387-396.

68. Tilbrook AJ, Kretser DM, Clarke IJ. A role for inhibin in the regulation of the secretion of follicle stimulating hormone in male domestic animals. Domest Anim Endocrinol. 1992;9:243-260.

69. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-Müllerian 773 hormone, another homology between Sertoli and granulosa cells. Endocrinology. 1984;114(4):1315-20.

70. Takahashi M, Hayashi M, Manganaro T, Donahoe P. The Ontogeny Of 738 Mullerıan Inhıbıtıng Substance In Granulosa-Cells Of The Bovıne Ovarıan Follıcle. Biology of Reproduction.1986;35(2):447-453.

71. La Marca A, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction, is 627 measurement of circulating AMH a useful tool? Clin Endocrinol. (Oxf).2006; 64(6):603-10.

72. Bézard J, Vigier B, Tran D, Mauléon P, Josso N. Immunocytochemical study of 498 anti-Müllerian hormone in sheep ovarian follicles during fetal and post-natal development. J 499 Reprod Fertil.1987;80(2):509-16.

73. Fong SL, Visser JA, Welt CK, Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healty Femals. A Nomogram Rangingfrom İnfancy to Adulthood. The Journal of Clinical Endoncrinolojy &Metabolism. 2012;97(12): 4650-55.

74. Jost A. The age factor in the castration of male rabbit fetuses. Proc Soc Exp Biol. 1947;(66):2.

75. Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. International Journal of Endocrinology. 2013;6:6.

76. Josso N. Anti-Müllerian Hormone. Clinical Endoncrinolojy.1986;25:331-45.

77. McNeel AK, Cushman RA. Influence of puberty and antral follicle count on calving day in crossbred beef heifers. Theriogenology. 2015;84:1061-106.

78. Ireland JJ, Zielak-Steciwko AE, Jimenez-Krassel F, Folger J, Bettegowda A, Scheetz D, et al. Variation in the ovarian reserve is linked to alterations

inintrafollicular estradiol production and ovarian biomarkers of folliculardifferentiation and oocyte quality in cattle. Biol Reprod. 2009;80:954-964.

79. Batista EOS, Guerreiro BM, Freitas BG, Silva JCB, Vieira LM, Ferreira RM, et al. Plasma anti-Mullerian hormone as a predictive endocrine marker to select Bos taurus (Holstein) and Bos indicus (Nelore) calves for in vitro embryo production. Domest Anim Endocrinol. 2016;54:1-9.

80. Pfeiffer KE, Jury LJ, Larson JE. Determination of anti-Mullerian hormoneat estrus during a synchronized and a natural bovine estrous cycle. DomestAnim Endocrinol. 2014; 46:58-64.

81. Ali HE, Kitahara G, Takahashi T, Mido S, Sadawy M, Kobayashi I, et al. Plasma anti-Müllerian hormone profile in heifers from birth through puberty and relationship with puberty onset. Biology of reproduction.2017;97(1):153-161.

82. Mossa F, Scheetz D, Krassel FJ, Nielsen MW. Anti-Müllerian Hormone (AMH) and fertility management in agricultural Species, Article in Reproduction. 2017;154(1):1-11.

83. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the 535 mouse ovary. Endocrinology.1999;140(12):5789-96.

84. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone 530 attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. Endocrinology. 2001;142(11):531-9.

85. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20(3):370-85.

86. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Mouritsen A, Juul A. Clinical use of anti-Müllerian hormone (AMH) determinations in patients with disorders of sex development, importance of sex- and age-specific reference ranges. Pediatr Endocrinol. 2011;9(1):525-8.

87. Kelsey TW, Nelson WP, Anderson SM, Wallace RA. Validated model 620 of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. PLoS one. 2011;6(7):24.

88. Monniaux D, Drouilhet L, Rico C, Estienne A, Jarrier P, Touzé JL, et al. Regulation of anti-Müllerian hormone production in domestic animals. Reprod Fertil Dev. 2012;25(1):1-16.

89. Mossa F, Carter F, Walsh SW, Kenny DA, Smith GW, Ireland JL, et al. Maternal undernutrition in cows impairs ovarian 666 and cardiovascular systems in their offspring. Biol Reprod. 2013;88(4):1-9.

90. Jimenez-Krassel F, Scheetz DM, Neuder LM, Ireland JL, Smith JR, et al. Concentration of anti-Müllerian hormone in dairy heifers is positively associated with productive herd life. J Dairy Sci. 2015;98(5):3036-45.

91. Durlinger A, Kramer L, Karels B, Jong FH, Uilenbroek J. Control of Primordial Follicle Recruitment by Anti-Müllerian Hormone in the Mouse Ovary. Endocrinology.1999;140(12):5789-5796.

92. Sloboda DM, Hickey M, Hart R. Reproduction in females, the role of the early life environment. Hum Reprod Update. 2011;17(2):210-27.

93. Evans AC, Mossa F, Walsh SW, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Ireland JL, et al. Effects of maternal environment during gestation on ovarian folliculogenesis and consequences for fertility in bovine offspring. Reprod Domest Anim. 2012;47(4):31-7.

94. Mossa F, Walsh SW, Ireland JJ, Evans ACO. Early nutritional programming and progeny performance. Is reproductive success already set at birth? Animal Frontiers. 2015;5:18-24.

95. Erickson BH. Development and senescence of the postnatal bovine ovary. J Anim Sci.1966;25(3):541-5.

96. Burns DS, Jimenez-Krassel F, Ireland JL, Knight PG, Ireland JJ. Numbers of antral follicles during follicular waves in cattle, evidence for high variation among animals, very high repeatability in individuals and an inverse association with

serum follicle-stimulating hormone concentrations. Biol Reprod. 2005;73(1):54-62.

97. Ireland JJ, Ward F, Jimenez-Krassel F, Ireland JL, Smith GW, Lonergan P, et al. A Follicle numbers are highly repeatable within individual animals but are inversely correlated with FSH concentrations and the proportion of good-quality embryos after ovarian stimulation in cattle. Hum Reprod. 2007;22(6):1687-95.

98. Jimenez-Krassel F, Folger JK, Ireland JL, Smith GW, Hou X, Davis JS, et al. Evidence that high variation in ovarian reserves of healthy young 601 adults has a negative impact on the corpus luteum and endometrium during estrous cycles in cattle. Biol Reprod. 2009;80(6):1272-81.

99. Mossa F, Jimenez-Krassel F, Walsh S, Berr DP, Butler ST, Folger J, et al. Inherent capacity of the pituitary gland to produce gonadotropins is not influenced by the number of ovarian follicles > or = 3 mm in 675 diameter in cattle. Reprod Fertil Dev. 2010;22(3):550-7.

100. Tsoulis MW, Chang PE, Moore CJ, Chan KA, Gohir W, Petrik JJ, et al. Maternal High-Fat Diet-Induced Loss of Fetal Oocytes Is Associated with Compromised Follicle Growth in Adult Rat Offspring. Biol Reprod. 2016;94(4): 94.

101. Padmanabhan V, Lopez VA. Reproduction Symposium, developmental 688 programming of reproductive and metabolic health. J Anim Sci. 2014;92(8):3199-210.

102. Lopez VA, Ye W, Padmanabhan V. Developmental programming, prenatal testosterone excess disrupts anti-Müllerian hormone expression in preantral and antral follicles. Fertil Steril. 2012;97(3):748-56.

103. Sabuncu A, Dal GE, Enginler SÖ, Kocak O, Arıcı R. Association of Anti-Müllerian Hormone concentrations between the pregnancy rates and pregnancy continuity of cows in different age. Veterinarni Medicina. 2019;7:302-308.

104. Hannah N. Use of anti-mullerian hormone to select for fertility in beef heifer. 2016;9:1-5.

105. Cao Y, Li Z, Jiang W, Ling Y, Kuang Y. Reproductive functions of Kisspeptin/KISS1R Systems in the Periphery. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17:65.

106. Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, Nelson SM, Wallace WH. Datadriven assessment of the human ovarian reserve. Mol Hum Reprod. 2012;18:79-87.

107. Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV, Kelnar CJ. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood, relationship with age, pubertal stage, FSH and oestradiol. Clin Endocrinol. (Oxf) 2002;56:223-30.

108. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong KK. Peripubertal changes in circulating antimüllerian hormone levels in girls. Fertil Steril. 2013;99(7):2071-2075.

109. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity, relationship with increased luteinizing hormone levels. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296:238–43.

110. Kerkhof GF, Leunissen RW, Willemsen RH, de Jong FH, Visser JA, Laven JS, et al. Influence of preterm birth and small birth size on serum antimullerian hormone levels in young adult women. Eur J Endocrinol. 2010;163):937-44.

111. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimullerian hormone and obesity, insights in oral contraceptive users. Contraception. 2010;81:245-8.

112. Lem AJ, Boonstra VH, Renes JS, Breukhoven PE, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-mullerian hormone in short girls born small for gestational age and the effect of growth hormone treatment. Hum Reprod. 2011;26:898-903.

113. Korkmaz Ö, Korkmaz D, Polat İM, Yağcı İP, Pekcan M, Emre B, et al. Differences in the Follicular Morphology of Young and Aged Bitches and Their Correlation with the Anti-Müllerian Hormone. Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. 2016; 22(5):733-739.

8. EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 05/07/2019-E.28766

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 51025321-050.05.04
Konu : Etik kurul kararı (Doç.Dr.Ömer KORKMAZ)

Sayın Doç. Dr. Ömer KORKMAZ
Öğretim Üyesi

Kurulumuz, 03.07.2019 tarihinde yapmış olduğu toplantıda yürütücüsü olduğunuz " *Simmental Irkı Düvelerde Pubertasın Anti-müllerian Hormon ile İlişkisi*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Etik kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 2. maddesi ikinci fıkrası gereğince "Deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği uygulamalarını" içerdiğinden Etik kurul iznine gerek olmadığına karar vermiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Hisamettin DURMAZ
Etik Kurul Başkanı

Ek: Etik kurul kararı (1 sayfa)

Adres:Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HRU-HADYEK) Sekreterliği Harran Üniversitesi Eyyübiye Yerleşkesi
Telefon:0414 318 3859 Faks0414 318 3922
e-Posta:hruhadyek@harran.edu.tr Elektronik Ağ:www.hadyek.harran.edu.tr

Bilgi için: Müyesser AVUR
Unvanı: Sekreter
Dahili No: 3359

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
(HRÜ-HADYEK)

Oturum No	Karar	Tarih / Saati	Yeri
2019/004	01-14	03.07.2019/ 15:00	HADYEK Toplantı Salonu

KARAR 2019/004/014: 26/06/2019 tarih ve 14367 sayılı Etik Kurul başvuru dosyası incelendi. İnceleme sonucunda; Yürütücülüğünü Doç. Dr. Ömer KORKMAZ' ın yapacağı ***"Simmental Irkı Düvelerde Pubertasın Anti-müllerian Hormon ile İlişkisi"*** isimli çalışma Hayvan Deneyleri Etik kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 2. maddesi ikinci fıkrası gereğince "Deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği uygulamalarını" içerdiğinden Etik kurul iznine gerek olmadığına;

Oy çokluğu/birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hisamettin DURMAZ
Başkan

Prof. Dr. Faruk BOZKAYA
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sibel TÜREDİ
Başkan V.

Prof. Dr. Füsun TEMAMOĞULLARI
Raportör

Doç. Dr. Sabri YURTSEVEN
Üye

Dr.Öğr. Üyesi Mücahit KAHRAMAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Arif PARMAKSIZ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa U. BOYRAZ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZGÖÇER
Üye

Dr. Öğr.Üyesi Halil İbrahim DURMUŞ
Üye

Mustafa Hakkı ÇETİNTAŞ
Sivil Üye

Arş. Gör. Gülşah GÜNGÖREN
Üye

Ahmet Mevlüt BALIKÇI
STK-Üye

EK-2 TEZ ÇALIŞMA ORİJİNALLİK RAPORU

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORİJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin
Numarası :185316004
Adı, Soyadı :ALİ..TEKÇE.....
Anabilim Dalı :Doğum ve Jinekoloji.....
Programı :Yüksek.Lisans.....
Tezin Adı : "Simmental Irkı Düvelerde Pubertasın Anti-Müllerian Hormon ile İlişkisi"

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen yüksek lisans çalışmamın; ***giriş, ana bölümler ve sonuç*** kısımlarından oluşan toplam 23 sayfalık kısmına ilişkin, 08/06/2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 6'dır.

Uygulanan filtrelemeler:
1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
2- Kaynakça hariç
3- Alıntılar hariç
4- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 08/06/2020

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı: Ali TEKÇE
İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 08/06/2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç. Dr. Ömer KORKMAZ
İmzası:

EK-3İNTİHAL RAPORU

tez

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%4	%3	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	gizliilimler.tr.gg İnternet Kaynağı	%1
2	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
3	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
4	dspace.cuni.cz İnternet Kaynağı	<%1
5	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
6	baadalsg.inflibnet.ac.in İnternet Kaynağı	<%1
7	www.turkishstudies.net İnternet Kaynağı	<%1
8	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1

9	Submitted to Erciyes Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
10	repository.unhas.ac.id İnternet Kaynağı	<%1
11	fjfsdata01prod.blob.core.windows.net İnternet Kaynağı	<%1
12	KORKMAZ, Ömer, KORKMAZ 2 Deniz, POLAT 3 İbrahim Mert, YAĞCI PİR, İlknur 3, PEKCAN 4 Mert, EMRE, Birten and ZONTURLU, Abuzer Kafar. "Differences in the Follicular Morphology of Young and Aged ", Kafkas Üniversitesi, 2016. Yayın	<%1
13	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
14	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
15	MERHAN, Oğuz, BOZUKLUHAN, Kadir, GÖKÇE, Gürbüz and YILMAZ, Onur. "İshalli Buzağılarda Haptoglobin, Seruloplazmin ve Bazı Biyokimyasal Parametre Düzeylerinin Araştırılması", Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri, 2016. Yayın	<%1
16	CELLAT, Mustafa, KOLDAŞ ÜRER, Ece,	<%1

GÖKÇEK, İshak and GÜVENÇ, Mehmet. "Repeat Breeder İneklerde Oksidatif Stres ve Çeşitli ", Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri, 2017.
Yayın

Alıntıları çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat
Eşleşmeleri çıkar Kapat